

**TOXIDERMIE MEDICAMENTEUSE EN MILIEU HOSPITALIER A BAMAKO.****Cutaneous Drug eruption at hospital in Bamako**

KONARÉ HD<sup>1,3</sup> CISSÉ IA<sup>2,3</sup>, OUMAR AA<sup>3</sup>, IDRISSE S<sup>3</sup>, MAIGA S<sup>3</sup>, DAO S<sup>3,4</sup>, RHALY A<sup>3</sup>, TOUNKARA A<sup>3</sup>.

1-Service de dermatologie, CHU-Gabriel Touré Bamako, Mali ; 2-Service de Rhumatologie, CHU-Point G, Bamako, Mali ; 3-Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'odontostomatologie, Bamako, Mali ; 4-Service de Maladies infectieuses, CHU-Point G, Bamako, Mali.

**Auteur correspondant** : Pr Anatole TOUNKARA, Immunologiste, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'odontostomatologie, Bamako, Mali BP : 1805 Tel/fax : 00223 20229658 Email : anatol@icermali.org/alabmai@yahoo.fr

**RESUME**

**Introduction** : La fréquence des réactions cutanéomuqueuses d'origine médicamenteuse constitue un réel problème de santé publique.

**Objectif** : Le but de ce travail était de décrire les réactions cutanéomuqueuses d'origine médicamenteuse au CHU-Gabriel Touré de Bamako.

**Matériel et Méthode** : Il s'agissait d'une étude descriptive longitudinale prospective allant du 1<sup>er</sup> juillet 2005 au 31 août 2006. Ont été inclus les patients avec une lésion cutanéomuqueuse contemporaine à une prise de médicament, sans autre cause et consentant.

**Résultat** : Nous avons inclus 61 cas de toxidermies. L'âge moyen était de 28 ans±14,8 avec des extrêmes de 18 ans et 77 ans. Le sex ratio était de 2,4 en faveur des femmes. L'automédication était la plus souvent retrouvée dans 51% des cas. L'érythème pigmenté fixe (EPF) avec 26 cas (30,6%) ; l'acné avec 23 cas (27%) ; l'érythème polymorphe avec 14 cas (16,5%) sont les manifestations toxidermiques prédominantes. Les médicaments incriminés ont été les antalgiques avec 12,6% ; les AINS avec 12,6% ; les ARV avec 13,6% ; les sulfamides avec 9,5% ; les bêtalactamines avec 7,4% ; les anticonvulsifs avec 5,2%. La prise en charge thérapeutique a été simple pour les formes mineures. Les formes graves ont nécessité une hospitalisation et souvent le concours des services de réanimation et d'ophtalmologie. La mortalité était de 2,3%.

**Conclusion** : Les toxidermies existent au Mali avec une fréquence de plus en plus croissante. Nous recommandons la recherche systématique des toxidermies au cours des consultations, surtout chez les patients séropositifs au Mali.

**Mots clés** : Toxidermies, Mali.

**SUMMARY**

**Introduction**: The incidences of cutaneous drug eruption constitute a real public health problem. **Objective**: The aim of this study was to describe the cutaneous drug eruption in Gabriel Touré Hospital in Bamako.

**Material and Method**: This is a prospective longitudinal study from 1 July 2005 to August 31, 2006. The study included patients with a lesion cutaneous Contemporary taking medication, without other cause and consent.

**Results**: We included 61 cases of toxidermies. The mean age was 28 ± 14.8 years with extremes of 18 and 77 years. The sex ratio was 2.4 for women. Self-medication was most often found in 51% of cases. The fixed drug eruption (EPF) with 26 cases (30.6%); acne with 23 cases (27%), erythema multiforme with 14 cases (16.5%) are the predominant manifestations toxidermy. The causative drugs are molecules with 12.6% with analgesics, NSAIDs with 12.6%, 13.6% with ARVs; sulfonamides with 9.5% with 7.4% beta-lactam; anticonvulsants with 5.2%. The therapeutic management was simple for minor forms. Severe forms have been hospitalized and often the help of intensive care and ophthalmology. Mortality was 2.3%.

**Conclusion**: The toxidermy exist in Mali with a frequency more and more increasing. We recommend the systematic toxidermy consultations especially among HIV patients in Mali.

**Key words**: Drug Eruption, Mali.

**INTRODUCTION**

L'administration d'une substance médicamenteuse est une étape essentielle dans la prise en charge d'un patient. Le médicament est administré à un patient à des buts préventifs, diagnostiques ou thérapeutiques [1]. L'action du médicament peut aller au-delà de l'effet souhaité, et beaucoup de médicaments d'usage courant peuvent induire des accidents cutanéomuqueux appelés effets secondaires [2]. Les toxidermies constituent les effets secondaires les plus fréquents des médicaments notifiés au centre de

pharmacovigilance à travers le monde [3]. Leur effet n'a cessé de croître avec le développement de l'infection par le VIH [4]. Les toxidermies sont d'expression clinique très variable. Ces expressions vont des formes bénignes, heureusement les plus nombreuses, aux formes bulleuses graves. Ces dernières constituent un motif d'hospitalisation en milieu hospitalier [5]. Si en Europe plusieurs études ont permis de mieux connaître le profil de ces toxidermies, en Afrique sub-Saharienne très peu d'études ont été consacrées à ces affections [6-8]. La présente étude avait pour

objectif de déterminer le profil évolutif et étiologique des toxidermies médicamenteuses en milieu hospitalier à Bamako.

## MATERIEL ET METHODES

Il s'agissait d'une étude descriptive allant du 1<sup>er</sup> Juillet 2005 au 31 Août 2006. Cette étude a été menée dans le service de Dermatologie du CHU de Gabriel Touré. La population d'étude était constituée par les patients vus en consultation dermatologique pour dermatoses secondaires à une administration médicamenteuse quelque soit la voie.

A été inclus tout patient de 18 ans, présentant une lésion cutanéomuqueuse contemporaine à une administration médicamenteuse, sans autre cause. La sélection des patients s'est faite à partir des données de l'interrogatoire : âge, ethnie, sexe, profession, la recherche de la molécule ou des associations responsables, du délai d'apparition de la lésion par rapport à la prise médicamenteuse, des signes fonctionnels cutanés et muqueux. La recherche étiologique du médicament a été basée essentiellement sur l'interrogatoire. Les critères étaient les suivants : médicaments d'introduction récente, antécédents de toxidermie connus, ou aggravation des lésions sous le produit incriminé. Le médicament en cause peut avoir comme effet secondaire une toxidermie, documentée par la littérature ou par le dictionnaire Vidal. La réintroduction active du produit a été proscrite. Ces critères étaient considérés comme significatifs pour le diagnostic de toxidermie quand ils étaient associés (au moins deux critères. Pour des raisons techniques, aucun test biologique ou allergologique (dosage des IgE, test de dégranulation des basophiles, test de transformation lymphoblastique) n'a pu être effectué. L'imputabilité a été de type probabiliste. La méthode utilisée consistait à apprécier le lien de causalité possible pour chaque médicament (imputabilité intrinsèque) avec les critères chronologiques et sémiologiques [9]. Un consentement libre et éclairé a été obtenu de tous les patients avant l'inclusion dans l'étude. Les objectifs et la méthodologie ont été expliqués aux participants. Cette étude a été approuvée par les autorités hospitalières. Les données ont été recueillies à partir d'un questionnaire. Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Epi info version 6.04.

## RESULTATS

Au cours de notre étude 1637 patients ont été consultés, les manifestations toxidermiques ont été retrouvées chez 61 patients soit 3,7%. Les femmes ont représenté 71% avec un sex-ratio de 2,4 en leur faveur. Les tranches d'âge de 21-30 ans et 31-40 ans correspondaient respectivement à 31,7% et 22,3%. L'automédication a été retrouvée dans 51% des

cas (Tableau I). L'EPF, l'acné, l'érythème polymorphe sont survenus respectivement dans : 30,6%, 27% et 16,4% des cas. Les manifestations apparaissaient au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine dans 25,8% (Tableau II). Les antirétroviraux (les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) et les inhibiteurs de la protéase ont été incriminés avec un pourcentage de 13,7% (Tableau III). Comme lésion élémentaire, la macule a été observée dans 31,7% des cas. Les deux localisations : tronc et visage ont été respectivement : 45,8% et 43,5%. Le taux de guérison a été de 73% (Tableau IV).

## DISCUSSION

L'étude comporte quelques limites méthodologiques [La sous-médicalisation en Afrique subsaharienne (retard de consultation, structures de soins ou inadaptées) et les problèmes d'accessibilité financière des malades aux traitements adéquats] que les autres travaux en Afrique [3]. Cependant malgré cela, elle constitue une des premières sur l'évaluation de la fréquence des toxidermies au Mali et le recensement des différents médicaments favorisants. Le sex-ratio a été en faveur des femmes. Les tranches d'âge entre 21-30 ans et entre 31-40 ans ont été les plus touchées ; elles correspondent à celles des sujets jeunes, actifs et grands consommateurs de médicaments. Pitche et al, ont trouvé des résultats similaires au Togo en 1997 [3]. Dans notre série, la majorité des patients pratiquaient l'automédication : la responsabilité de l'automédication a été observée à Cotonou [10] dans une étude avec 50% de toxidermies médicamenteuses. En pratique l'application de critères d'imputabilité notamment de la pharmacovigilance française a permis de standardiser la recherche étiologique et de comparer les résultats des différents auteurs. Nous avons constaté comme d'autres auteurs d'ailleurs que les antirétroviraux, les AINS et les sulfamides anti-infectieux étaient les plus fréquemment en cause [6-8,11]. Les antirétroviraux les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (Névirapine, Efavirenz) et les inhibiteurs de la protéase (Indinavir), ont été les plus incriminés dans la survenue de l'érythème polymorphe. La fréquence élevée des ARV dans notre étude est en relation avec la progression de la couverture thérapeutique en médicaments antirétroviraux dans le pays. Des résultats similaires ont été décrits dans la littérature [11,12,13]. Des études en Afrique ont prouvé un effet bénéfique du cotrimoxazole dans la prophylaxie de certaines manifestations opportunistes chez les sujets immunodéprimés du VIH, comme la pneumocystose, la toxoplasmose, l'isospore et autres affections bactériennes ; cependant

des risques individuels existent, notamment d'ordre cutané (prurit isolé, EPF, et rarement syndrome de Lyell) [14]. Au cours de notre travail, nous avons recensé 7,4% de réactions cutanées au cotrimoxazole qui est utilisé dans la prévention et le traitement des infections opportunistes chez les immunodéprimés ; ces réactions sont prioritairement : le syndrome de Lyell et l'érythème polymorphe. Le même résultat a été observé au Togo [3,15]. Les ARV ont été impliqués dans la genèse de l'érythème polymorphe et du syndrome de Stevens Johnson. Le paracétamol et l'acide acétyl salicylique utilisés dans le traitement des céphalées et fièvres, ont été les deux molécules favorisant le plus, l'érythème pigmenté fixe. Dans notre étude, les manifestations toxidermiques, survenaient surtout au cours de la 3<sup>e</sup> semaine de la prise médicamenteuse, suivi en seconde position par le délai d'une semaine : ce qui a été retrouvé par Roujeau et al, à Paris [16]. La macule a été la plus fréquente lésion élémentaire ; ce qui expliquerait par le fait que les signes cliniques observés n'étaient pas sévères: nous n'avons enregistré que 9,4% de syndrome de Lyell et 2,3% de Stevens Johnson. Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell (SL) constituent des toxidermies graves pouvant entraîner le décès [17]. Ce sont des affections rares [18], avec une incidence plus élevée chez les personnes infectées par le VIH que dans la population générale [15,19]. Depuis l'accès amélioré de la trithérapie antirétrovirale dans nos pays, il existe un risque majeur de survenue de ces affections lié à la toxicité de certains de ces médicaments [11,20,21]. Tous les patients décédés au cours du SSJ, aussi bien dans notre étude que dans celle de Pitché *et al.*[7], étaient infectés par le VIH, et la majorité souffraient d'une infection opportuniste dans notre série. De même, les malades décédés au cours du syndrome de Lyell (SL) au Sénégal comme au Togo étaient également majoritairement infectés par le VIH (80 % au Sénégal [6], 100 % dans la série de Pitché *et al.* [7] et 100% % dans notre étude. Ces résultats montrent qu'en dehors de la sous-médicalisation et de la pauvreté des pays africains, l'infection à VIH avec son cortège de maladies opportunistes constitue un facteur de mauvais pronostic au cours des SSJ/SL. L'immunodépression induite par le VIH et ses maladies opportunistes fragilisent les malades et constituent des facteurs de co-morbidité surtout quand on est obligé d'arrêter les sulfamides anti-infectieux et qu'on n'a pas d'alternatives disponibles car trop onéreuses pour traiter correctement ces infections. Des résultats similaires ont été décrits au Togo [3]. Au cours de notre travail, les tableaux cliniques observés ont été : EPF en majorité, suivi de l'acné, de l'érythème polymorphe, du

syndrome de Lyell en 4<sup>e</sup> position, le syndrome de Stevens Johnson vient en 7<sup>e</sup> position. Des résultats similaires ont été décrits dans la littérature [12,22]. D'une manière générale, les cas observés n'étaient pas dramatiques. Les deux localisations prédominantes ont été le tronc et le visage. La guérison complète a été observée chez 73% des patients ; il n'y a eu que 2,3% des cas de décès. Contrairement à celui de Diop au Mali, il ya dix ans soit 57,1% [23]. Notre étude confirme la rareté et le mauvais pronostic des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell dans les pays pauvres sous médicalisés. L'infection par le VIH est un facteur de risque d'aggravation du tableau clinique. Les antirétroviraux, les AINS, les sulfamides antibactériens, sont des médicaments fréquemment en cause à Bamako. Ces résultats amèneront surement les praticiens à prendre en compte la toxicité des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans la gestion des effets secondaires des antirétroviraux dans le cadre du suivi des malades infectés par le VIH.

## CONCLUSION

L'automédication est devenue une pratique courante au Mali, l'action d'un médicament peut aller au-delà de l'effet souhaité. La nécessité de la mise en place d'un système de pharmacovigilance s'impose et s'avère urgente, pour contrôler et amoindrir ce fléau, cause de baisse de la qualité de vie, de morbidité, voire même de mortalité.

## REFERENCES

- 1- Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:391-401.
- 2-Lamsyah H, Aliou Z, Ait ougharoui M, et al. Diagnostic des toxidermies médicamenteuses. *Espérance médicale* 2006,13(125) :153-6.
- 3- Pitche P, Ategbro S, Gbadoe A, et al. Toxidermies bulleuses et infection à VIH en milieu hospitalier à Lomé (Togo). *Bull Soc Pathol Exot* 1997; 90(3) :186-8.
- 4- Coopman SA, Johnson RA, Platt R & Stern RS - Cutaneous diseases and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1984;125, 357-361.
- 5- Revuz J, Pens OD, Roujeau JC *et al.* Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognostic factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987; 23: 1039-1058.
- 6-Mame Thierno D, On S, Thierno Ndiaye S, Ndiaye B. Lyell syndrome in Senegal: responsibility of thiacetazone. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128(12):1305-7.
- 7-Pitché P, Padonou CS, Kombate K, *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Lomé (Togo). Evolutional and etiological profiles of 40 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2005; 132(6-7 Pt 1):531-4.

8-Salami TA, Asalu AF, Samuel SO. Prevalence of cutaneous drug eruptions in adult Nigerians with HIV/AIDS. Niger Postgrad Med J. 2010; 17(2):160-3.

9-Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. Therapie. 1985; 40(2):111-8.

10-Aguemon AR, Houngebe F, Yameogo TM et al. Toxic epidermal necrolysis. Epidemiologic, clinic and therapeutic aspects at Cotonou university and teaching hospital. Ann fr Anesth Rean 2006; 25(5):505-9.

11-Saka B, Kombaté K, Mouhari-Toure A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a teaching hospital in Lomé, Togo: retrospective study of 89 cases. Med Trop 2010 ; 70(3):255-8.

12-Caumes E, Bossi P, Katlama C, Bricaire F. Toxidermies dues aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH. Presse Med 2003 ; 32( 8) :1325-33.

13-Bossi P, Colin D, Bricaire F, Caumes E. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. Clin Infect Dis 2000; 30:227-8.

14-Touré S, Anglaret X. Prophylaxie par le cotrimoxazole chez l'adulte en Afrique sub saharienne: avantages, risques et conseils pratiques. Développement et santé 2003 ; 168 :1-6.

15-Gimning JE, Macarthur JR, Mkandala C et al. Severe cutaneous reactions to sulfadoxine-pyrimethamine and trimethoprim-sulfamethoxazole in Blantyre District, Malawi. Am J Trop Med Hyg 2006 ; 74 : 738-43.

16-Roujeau JC, Bonnetblanc JM, Schmutz JL, Crickx B. Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol 2002 ; 129 :s163-s169.

17- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994 ; 331 : 1272-85.

18- Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992) : structure and results of a population-based registry. J Clin Epidemiol 1996 ; 49 : 769-73.

19- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995; 333 : 1600-7.

20- Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. AIDS 2001; 15: 1843-8.

21- Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. Acta Derm Venereol 2003 ; 83 : 1-9.

22-Bonnet F, Lawson-ayayi R, Thiebaut R et al. A cohort study of nevirapine tolerance in clinical practice: French Aquitaine cohort 1997-1999. Clin Infect Dis 2002;35:1231-7.

23-Diop M. Toxidermie médicamenteuse. Thèse, Med, Bamako, 1996 ;55.

Tableau I : socio démographiques

<b>Sociodémographiques</b>		
<b>âge</b>		
Inférieur à 20 ans	22	26
21-30 ans	27	31,7
31-40 ans	19	22,3
Supérieur à 41 ans	17	20,
<b>Automédication</b>		
Oui	44	51,7
Non	41	48,3
<b>sexe</b>		
Masculin	25	29
féminin	60	71

Tableau II : Délai d'apparition des toxidermies médicamenteuses

Délai	Effectif (n=61)	Pourcentage
<b>Inférieur à 1 semaine</b>	<b>20</b>	<b>23,5</b>
<b>2 semaines</b>	<b>11</b>	<b>13</b>
<b>3 semaines</b>	<b>22</b>	<b>26</b>
1 mois	14	16,4
Supérieur à 1 mois	18	21,1

Tableau III : Médicaments incriminés dans la survenue des toxidermies

Médicaments	Effectif (n=61)	Pourcentage
Névirapine, Efavirenz, Indinavir	13	13,7
paracétamol, noramidopyrine	12	12,6
cotrimoxazole	12	12,6
amoxicilline, ampicilline	9	9,5
Anti convulsivants	7	7,4
érythromycine, roxithromycine	4	4,2
Céphalosporines	3	3,1
diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, aspirine	1	1,0

Tableau IV : devenir des patients

Toxidermies	Guérison	Perdu de vue	décédé	Total (n=61)
<b>Erythème pigmenté fixe</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>0</b>	<b>26</b>
<b>Acné</b>	<b>20</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>23</b>
Erythème polymorphe	12	2	0	14
<b>Syndrome de Lyell</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>8</b>
<b>Syndrome de Stevens Johnson</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Exanthème	1	1	0	2
Dermite de contact	2	0	0	2
Prurit généralisé isolé	0	1	0	1
Desquamation acrale	1	0	0	1